W. W. Podwyssotzki
et le doct. R. G. Pirone.

Contribution à l'étude des cellules géantes d'origine épithéliale, en rapport avec les altérations produites dans l'épithélium cutané par refroidissement.

Contribution à l'étude des cellules géantes d'origine épithéliale, en rapport avec les altérations produites dans l'épithélium cutané par refroidissement.

Par le prof. **W. W. Podwyssotzki** et le doct. **R. G. Pirone.**

(Laboratoire de pathologie générale à l'Institut Impérial de médecine expérimentale).

Avec une planche.

Il a été consacré un nombre très considérable de travaux à l'histogénèse et à la structure des cellules géantes; dans tous on retrouve cette idée directrice que les cellules en question sont surtout formées aux dépens des cellules mésodermiques et, particulièrement, de l'endothélium des vaisseaux sanguins et lymphatiques. L'histoire du développement de ces cellules géantes a déjà toute une littérature. Les recherches des auteurs ont porté surtout sur l'histogénèse des cellules géantes prenant naissance sous l'influence de corps étrangers, de bacilles tuberculeux et d'autres bacilles acidorésistants. La formation des cellules géantes aux dépens des cellules épithéliales est moins fréquente; ce côté du problème a été relativement peu étudié. Déjà un grand nombre d'auteurs (Weigert, Gaule, Lang, Stilling, Krauss, Podwyssotzki, Unna, Krückmann, Goldmann, Ruge et autres) ont observé la formation des cellules géantes aux dépens de l'épithélium glandulaire de diverse nature; mais ce phénomène était considéré comme tellement exceptionnel que beaucoup de savants contestaient même la possibilité d'une transformation des cellules sûrement épithéliales en cellules géantes; pour eux, ces dernières relevaient exclusivement des cellules mésodermiques; quant à la présence des cellules géantes au niveau de l'épithélium, ils l'attribuaient tantôt à une erreur d'observation, tantôt à la pénétration dans

le tissu épithélial des cellules mésodermiques, transformées en cellules géantes sous l'influence d'une excitation. Or, déjà après le travail de Fleischmann (1886), on ne pouvait plus douter que les énormes masses protoplasmiques polynucléées qui recouvrent par places les villosités choriales et qui sont désignées sous le nom de «syncytium», fussent composées de cellules épithéliales fusionnées; seulement ce fait qui se rapportait à des tissus embryonnaires, restait isolé; on ne s'en servait que peu ou pas du tout pour l'explication des phénomènes pathologiques.

Le problème de la formation des cellules géantes, c'est-à-dire, des masses protoplasmiques à noyaux multiples, aux dépens des cellules sûrement épithéliales, entra dans une nouvelle phase en 1897 avec le travail de E. Fürst[1]), élève de Ribbert. En étudiant l'influence des agents thermiques sur la peau, cet auteur a pu constater ce fait intéressant que, sous l'influence de refroidissement passager au-dessous de zéro ou sous l'influence de rechauffement d'une région de la peau à 55—60°, un certain nombre de cellules épithéliales et glandulaires de cette région se transformaient en cellules géantes. Cette observation faite par Fürst sur des lapins, des cobayes et même sur sa propre peau, fut bientôt confirmée par Rischpler[2]) (élève de Marchand), et aujourd'hui elle est considérée comme déjà bien établie. Ces auteurs ont constaté que, à la suite de faibles altérations dégénératives dans les couches supérieures de l'épithélium cutané, consécutives au refroidissement passager au-dessous de zéro ou au chauffage à 55—60° C., il apparaît dans l'épithélium de la couche granuleuse et malpighienne de la peau, dans l'épithélium des muqueuses et dans les cellules des glandes sébacées et mammaires — des cellules géantes avec un grand nombre de noyaux très rapprochés les uns des autres; la multiplication des noyaux épithéliaux se fait dans ce cas exclusivement par division directe, ou amitotique. La formation de ces cellules, sûrement épithéliales, commence déjà 4—5 heures après l'effet thermique; après 10—12 heures, les cellules géantes sont déjà complètement formées. Fürst explique d'une façon purement mécanique la formation des cellules géantes, c'est-à-dire la multiplication rapide des noyaux épithéliaux non accompagnée de celle du protoplasma de la cellule; des excitations thermiques faibles, surtout un refroidissement de courte durée, agiraient seulement sur le protoplasma et non sur le noyau, ce dernier présentant plus de résistance; le noyau dégagé de l'influence du protoplasma

1) Fuerst, Ueber die Veränderungen der Epidermis durch leichte Kälteeinwirkungen. In.-Diss. Königsberg. 1897; voir aussi Beiträge Ziegler. Bd. 24.

2) A. Rischpler, Ueber die histologischen Veränderungen nach der Erfrierung. (Beiträge Ziegler. Bd. 28. 1900).

cellulaire, et livré entièrement à ses propres ressources, se met à se multiplier rapidement; les nouvelles générations des noyaux n'ayant pas le temps de s'éloigner les unes des autres, celles-ci demeurent très rapprochées.

Le problème des cellules géantes d'origine épithéliale n'est pas seulement intéressant par le fait seul d'apparition de beaucoup de noyaux dans une cellule et par l'histogénèse de ce processus d'hypertrophie particulière, mais il est intéressant encore par le sort final de ces cellules géantes et le rôle qui leur est dévolu dans le tissu dont elles font partie. Ces cellules polynucléées d'origine épithéliale sont-elles des formes de transition qui finissent par périr et par se désagréger comme les cellules géantes mésodermiques sans jouer aucun rôle dans le processus de régénération de tissus, ou bien le sort de ces cellules géantes épithéliales est différent?

Sous ce rapport le problème n'a pas été suffisamment étudié par les auteurs precedents. Fürst déclare seulement que les excitations thermiques passagères de la peau (congélation et chauffage), souvent répétées, déterminent un épaississement excessif de la couche épidermique, dû surtout à une très grande augmentation de volume des cellules épithéliales isolées et, en partie seulement, à la formation de nouvelles cellules. Quant à savoir quel est le sort final des cellules géantes et quel est leur rôle dans l'épaississement de l'épiderme, le problème reste ouvert.

Nous nous proposâmes de combler cette lacune et d'étudier l'histogénèse des cellules géantes d'origine épithéliales, et cela à partir de leur apparition jusqu'à la fin de leur existence, en les envisageant comme des unités particulières de tissu.

Nous nous adressâmes à cet effet à la peau de l'oreille de lapin. Pour provoquer une irritation thermique de la peau, on laisse évaporer l'éther pendant 2—3 minutes jusqu'à ce que la surface soumise au refroidissement, ne devienne blanche et dure; dès que cet effet est obtenu, on suspend la vaporisation et on frotte légèrement la région refroidie. Cette opération est répétée plusieurs fois par jour, à une heure d'intervalle.

Notre problème ayant été d'étudier l'effet des excitations thermiques relativement faibles, nous n'avons jamais poussé le refroidissement jusqu'à la congélation d'une partie de l'oreille et nécrose consécutive de la peau. Le tissu était si peu altéré par le froid que dans la plupart des cas le lendemain la région refroidie ne présentait qu'un léger oedème, et 3—4 jours après on pouvait voir à ce niveau seulement une petite désquamation de l'épiderme; nous évitions à pousser le refroidissement davantage, précisément parce que nous cherchions à rapprocher les conditions expérimentales de

celles qui sont réalisées en hiver chez les personnes ayant des légères engélures aux oreilles ou à d'autres parties découvertes du corps.

Si insignifiantes que paraissent à l'examen extérieur les altérations de la peau refroidie, le microscope révèle dans la structure de l'épithélium et dans l'aspect de certaines cellules épithéliales des anomalies extrêmement prononcées, par comparaison avec ce que l'on observe dans le revêtement épithélial normal. Ces anomalies sont telles que quelqu'un qui ne les aurait pas étudiées d'une façon spéciale, tout en connaissant bien l'histologie de la peau, aurait été fortement embarrassé de dire s'il a affaire à des cellules épithéliales ou à d'autres.

Déjà 6—8—10 heures après l'action du froid, on voit apparaître dans les noyaux de certaines cellules des signes manifestes de division directe (fig. 2, 3); celle-ci s'effectue avec une rapidité telle que, après 12, 18, 24 heures, beaucoup de cellules de la couche granuleuse et malpighienne sont remplies d'une quantité de noyaux amoncelés les uns sur les autres; elles se présentent sous forme de grosses masses protoplasmiques munies de plusieurs dizaines de noyaux (fig. 4). La manière dont ces noyaux sont groupés entre eux est très caractéristique et, déjà à un faible grossissement, on peut distinguer ces cellules géantes d'origine épithéliale des cellules géantes ordinaires d'origine mésodermique. En effet, ici les noyaux sont littéralement assis les uns sur les autres, et se touchent entre eux par toute leur surface, ce qui donne l'impression d'une masse commune rappelant une mûre; ce monceau de noyaux occupe généralement la partie centrale de la cellule, contrairement à ce que l'on observe pour la majorité des cellules géantes du type Langhans.

Examinons sur une série de cellules le processus de développement de ces formes épithéliales polynucléées, à partir des premiers stades de division du noyau maternel en deux noyaux, jusqu'à l'apparition dans la cellule d'une énorme quantité de noyaux jeunes; nous allons voir que l'origine et le mécanisme de ce processus sont extrêmement simples: le refroidissement d'une certaine intensité, suffisant pour déprimer la vitalité du protoplasma cellulaire proprement dit, n'atteint pas le noyau central qui offre plus de résistance, étant protégé par sa membrane. Sous l'influence du froid ou même sous l'influence d'une congélation passagère du protoplasma cellulaire, ce dernier se contracte, se ratatine et s'écarte même du noyau, ce qui se traduit nettement sous forme d'un espace vide ou d'une cavité se formant entre le protoplasma et le noyau (fig. 2, 3, 4, 5, 6). Il est fort probable que cette cavité provienne en partie de l'eau qui se forme après la fonte du protoplasma congélé.

Dans ces cellules le protoplasma, sans être tué, est notablement atteint dans sa vitalité par le froid, tandis que le noyau qui est resté intact, se libère de l'influence inhibitrice du protoplasma environnant, ce qui permet à son énergie potentielle ou, pour employer un terme de mécanique, à sa force de tension, de se donner libre carrière. Nous assistons là à un phénomène qui est à la limite de deux processus, chimique et purement mécanique. De même qu'une goutte d'huile, placée dans un mélange d'alcool et d'eau, se divise facilement en deux gouttes en passant d'une forme sphérique équilibrée en une forme ovale ou cylindrique non équilibrée, le noyau cellulaire aussi, débarrassé de l'influence protoplasmique qui lui confère sa forme sphérique se divise en deux parties. Pour que cette division ait lieu, il faut cependant vaincre la cohésion interne qui est très considérable dans le noyau en raison de la structure granulo-filamenteuse de sa substance nucléo-albumineuse. La division du noyau quoique s'accomplissant avec beaucoup d'énergie, demande un certain temps qui doit, évidemment, être employé pour réaliser quelques changements internes dans la substance nucléaire, changements qui n'ont rien à avoir, pourtant, avec le processus de mitose. Les plis de la membrane nucléaire et de l'étranglement qui divise le noyau-maternel en deux noyaux-filles, ne peuvent être observés d'une façon nette que 2, 3, 4 heures après l'intervention du facteur nocif; après 8, 10, 12 heures, le nombre de cellules binucléées à noyaux serrés est déjà très élevé. La participation du nucléole n'est pas obligatoire, et sa division ne précède pas toujours celle du noyau lui-même, comme nous l'avons souvent observé et comme cela a lieu dans d'autres cas de division directe.

L'étranglement qui sous forme de pli divise le noyau, intéresse quelquefois le nucléole, de sorte que les deux nouveaux noyaux renferment chacun un nucléole bien net; mais dans la plupart des cas l'étranglement ne touche pas au nucléole, de sorte que les nucléoles qui se trouvent dans les nouveaux noyaux, se forment évidemment à la faveur de l'hypertrophie d'une des granulations chromatiques; cette granulation en augmentant peu à peu de dimensions, acquiert la fonction d'un nucléole (si toutefois il en existe un). Quant à la participation des sphères et des centrosomes à ces phénomènes de division directe des noyaux, nous n'en avons pas observé traces; du reste, il est difficile d'admettre que la refrigération qui conduit le protoplasma de la cellule à une parfaite désagrégation, et, évidemment, même à la mort, puisse respecter le centrosome qui est si délicat et tout le système de filaments qui l'environne[1]).

---

1) La reproduction expérimentale de la division directe des noyaux au moyen de refroidissement, fut réalisée pour la première fois, que nous sachions, par Gherassimoff en 1892

Aussitôt après l'apparition dans le noyau d'un étranglement qui le divise en deux parties, ces dernières qui représentent les deux noyaux jeunes, restent pourtant encore quelque temps en contact et conservent leur forme de fève, sans revêtir la forme sphérique (fig. 3, 4, 5, 6). C'est à la manière de ce premier étranglement-pli du noyau primitif, que prennent naissance les étranglements-plis ultérieurs, tantôt dans une moitié du noyau, tantôt à la fois dans les deux moitiés. Dans certains cas la nouvelle cloison n'apparaît que dans une moitié du noyau, perpendiculairement à la première cloison (fig. 3); dans d'autres cas, la nouvelle cloison se forme sans avoir rien de commun avec la cloison primitive et parallèlement à cette dernière (fig. 6); il se forme de cette façon une cellule à trois noyaux adhérents les uns aux autres; ceux-ci acquièrent peu à peu la forme sphérique, tout en restant cependant, pendant un temps assez long, en contact entre eux par un de leurs bords.

Cette division de la substance nucléaire, qui commence avec les caractères que nous venons d'indiquer, se poursuit sans discontinuer dans certaines cellules qui paraissent les plus atteintes; cela aboutit à la formation des cellules géantes munies d'une quantité énorme de noyaux entassés les uns sur les autres (fig. 4). Cet amas de noyaux semble nager à l'intérieur de la vacuole, séparé du protoplasma cellulaire dans presque toute l'étendue de sa surface festonnée.

Quel est donc le sort de ces gros amas de noyaux artificiellement provoqués dans une cellule épithéliale?

Que ces cellules géantes épithéliales formées par la voie d'amitose sont des formes passagères, cela résulte du fait que 6—7 jours après le refroidissement de la surface cutanée on ne trouve pas du tout de cellules géantes sur des préparations de la peau; de même, à ce moment on ne trouve presque pas non plus de cellules à deux noyaux, alors que dans les premières 24—48

(«Bulletin de la Soc. des Naturalistes de Moscou») pour l'algue Spirogyra. Après avoir refroidi cette algue pendant quelque temps, par évaporation d'éther, et l'avoir ensuite portée au chaud, l'auteur observa ceci: au lieu de la division mitotique ordinaire, propre à ce tissu végétal, il vit d'abord apparaître une division directe des noyaux, extrêmement active, durant quelque temps, après quoi la division mitotique ne reprit ses droits que peu à peu. Ces mêmes expériences ont été quelques années plus tard répétées par Nathanson (Jahrbuch wissensch. Botanik 1900, Bd. 3, 5) sur la Spirogyra, puis sur des tissus animaux par Werner (Archiv f. mikrosc. Anatomie, 1902, Bd. 61). Ce dernier auteur a observé l'amitose très souvent surtout dans l'épithélium des oreilles de cobayes refroidies jusqu'à la congélation. De plus, un grand nombre de avants (Schuberg, Meves, Frentzel, Hoyer, Carnoy, Paladino, Galeotti, A. Doghel, Balbiani et Henneguy, Schimkewitch, Wasilievski et autres) ont montré que la division amitotique des noyaux s'observe dans les cas où la vitalité des cellules se trouve amoindrie par, une cause quelconque, surtout par des agents chimiques (Voir Ogneff, Etude sur la cellule Moscou, 1903; chapitre sur la division directe).

heures qui suivent le refroidissement, le nombre de cellules binucléées et de cellules géantes est extrêmement élevé. Ce changement dans le tableau microscopique ne peut être expliqué que de la façon suivante: aussitôt après la division du noyau, à mesure que le protoplasma cellulaire revient progressivement à la vie et se restitue, les noyaux s'écartent les uns des autres, ils arrondissent et s'individualisent, pour ainsi dire; puis, survient la division du protoplasma cellulaire lui-même, laquelle ne pouvait pas avoir lieu dans les premières heures et jours, par suite du refroidissement et de l'engourdissement du protoplasma. Ce que nous venons de dire se trouve, en effet, confirmé par l'examen des préparations de l'oreille, au quatrième ou cinquième jour après le refroidissement. On trouve ici, pour ainsi dire, les traces d'anciennes cellules géantes; le groupement de certaines cellules et la coloration plus claire de protoplasma dans un certain groupe de cellules, montrent que l'on se trouve en présence d'une ancienne cellule géante polynucléaire, entre les noyaux de laquelle on voit déjà apparaître dans le protoplasma des cloisonnements à peine visibles qui se transforment peu à peu en vraies cloisons intercellulaires. La fig. 7 qui se rapporte à une préparation de 4 jours, le montre mieux que ne peut faire une longue description. La division du protoplasma et l'individualisation de chaque nouveau noyau en une cellule épithéliale isolée, s'accomplit vers le 4 — 5me jour avec une énergie telle qu'en peu de temps il ne reste pas une seule cellule géante, ni même une cellule binucléaire. L'aspect microscopique général du revêtement épithélial redevient normal, avec cette différence que la ligne qui se trouve à la limite du tissu conjonctif, est onduleuse et, par places, festonnée, car les nombreuses cellules de la nouvelle génération ont besoin de place et font saillie dans la direction du tissu conjonctif. Cette ondulation est visible non seulement à un fort grossissement (fig. 5 — 6), mais mieux, peut-être, encore à un faible grossissement (fig. 1). Ici on voit ressortir également avec netteté les conséquences de ce processus énergique de prolifération qui a pris naissance dans l'épithélium à la suite du refroidissement. En effet, la partie la plus refroidie de l'épithélium se trouve, vers le 5—6—7me jour, très épaissie; en tout cas, elle est plus épaisse que la partie qui, quoique refroidie, n'a pas été exposée directement à l'action de l'éther.

A mesure que les cellules in toto, c'est-à-dire le noyau avec le protoplasma, se restituent et se rétablissent de l'engourdissement dans lequel les plongea le froid, on remarque à l'intérieur des cellules épithéliales différents stades de division mitotique; le lendemain ou le surlendemain du refroidissement on voit à côté des phénomènes de division directe, un très grand nombre

de ces mitoses (fig. 6), alors que dans les premières 12—18—24 heures les mitoses font défaut, et qu'on voit, par contre, une quantité énorme de noyaux en état de division directe. Aussitôt que les cellules sortent de leur engourdissement, on constate la mitose des noyaux même dans des cellules qui se sont formées par division directe, aux dépens des cellules géantes. Sur la fig. 7 on voit dans une cellule qui, très probablement, vient de se former par division aux dépens du protoplasma d'une ancienne cellule géante, le noyau en train de subir une transformation mitotique et se trouver déjà dans le stade de peloton fusiforme.

On sait que le problème concernant le rôle que la division amitotique des noyaux joue dans la régénération des tissus, n'est pas encore résolu. Bien que nombre d'auteurs, avec Ziegler et vom Rath en tête, affirment que la division amitotique des noyaux ne joue aucun rôle au point de vue de la régénération et que les cellules ayant subi l'amitose, soient vouées à la mort, il existe cependant une opinion contraire (Balbiani, Henneguy, Gherassimoff, Nicolas, Galeotti, et autres), d'après laquelle l'amitose peut être suivie d'une division mitotique. Les phénomènes de reproduction que nous avons décrits dans l'épithélium, à la suite du refroidissement, notamment, la division du corps cellulaire lui-même après la division directe du noyau, plaident en faveur de cette dernière opinion. W. Karpoff[1]) qui a réuni dans sa monographie sur la division directe toute la bibliographie concernant l'amitose (jusqu'à l'année 1904), estime que «la division directe des leucocytes et des amphibies présente le seul cas où, à côté de la division du noyau, on observe aussi celle du corps cellulaire», et «que pour l'épithélium des mammifères il n'a pas été fourni de preuves d'amitose régénératrice suivie de division du corps cellulaire». Vu les observations que nous avons faites, cette opinion ne peut pas être soutenue; au moins, pour ce qui concerne les cellules épithéliales du revêtement cutané, il est incontestable que la reproduction amitotique des noyaux, provoquée artificiellement, peut s'accompagner aussi de la division du corps cellulaire; elle a donc une valeur régénérative; certes, à la suite d'engourdissement passager du protoplasma du corps cellulaire et à la suite de la plus grande résistance du noyau cellulaire, la division du protoplasma ne suit pas immédiatement celle du noyau; il y a entre les deux un retard pendant lequel le noyau débarrassé de l'action inhibitrice et régulatrice du protoplasma cellulaire, continue à se diviser d'une façon ininterrompue; *c'est cette reproduction ininterrompue du noyau qui est la cause des cellules épithéliales géantes*; *celles-ci jouent certainement,*

---

1) W. Karpoff, Recherches sur la division directe des cellules. Moscou, Thèse, 1904.

comme cela résulte de tout ce qui précède, *un rôle dans l'hypertrophie et dans la régénération du revêtement épithélial.*

La formation de nouvelles cellules épithéliales qui est démontrée expérimentalement, puis *l'hypertrophie de tout le revêtement épithélial sous l'influence d'un refroidissement local* et de premiers stades de congélation, correspondent très bien à ce fait courant que la peau des parties exposées au froid en hiver, notamment celle des oreilles, du nez, des doigts et des joues, devient généralement épaisse et rude. Il est certain que cet épaississement est dû principalement au processus d'amitose décrit plus haut; cette amitose est suivie de formation énergique de cellules épithéliales géantes qui, à leur tour, doivent être considérées en dernier lieu, comme une source d'une riche génération de cellules épithéliales mononucléaires. L'épaississement du revêtement épithélial, qui est provoqué, pour ainsi dire, par une voie détournée, à la suite du refroidissement, constitue une *adaptation utile en vue de la défense ultérieure du tissu sous-jacent contre le froid.* Cette adaptation explique en grande partie le mécanisme de cette immunité remarquable vis-à-vis du froid, que présentent les habitants des pays froids, pouvant supporter de basses températures, sans courir le risque d'être gêlés.

Puisqu'on connaît les altérations que le refroidissement local d'une certaine intensité est susceptible de provoquer dans le revêtement épithélial, *on peut en profiter dans un but thérapeutique pour obtenir artificiellement une hypertrophie de l'épithélium dans les maladies de la peau caractérisées par la paresse du pouvoir régénérateur de l'épithélium.* Comme dans toute une série de cas on se sert de refroidissement général pour stimuler les échanges nutritifs de l'organisme entier, de même on peut faire usage de refroidissement local pour stimuler le pouvoir régénératif d'une région donnée de la peau. Toujours est-il que les altérations épithéliales démontrées par nous, qui sont consécutives à des refroidissements répétés, doivent devenir la base de la *crimothérapie locale*, celle-ci devant avoir pour but d'élaborer, d'un côté, un procédé de dosage de refroidissement local, et d'autre côté, les indications de ce traitement [1]).

---

1) Plus d'une fois on a fait des essais de traitement des maladies de la peau, et surtout du lupus, par la congélation. Au Congrès de la société dermatologique allemande à Serajew, en 1903, le docteur Arning fit une communication sur le traitement par ce procédé de Lupus erythematodes et d'Ulcus rodens. Le professeur v. O. Petersen, en revenant de ce Congrès, s'est mis à appliquer ce procédé dans les lésions que nous venons d'indiquer; il nous informa

Explication des figures.

Toutes les figures sont faites d'après des préparations fixées dans du liquide de Flemming et colorées à la safranine-picroindigocarmin.

Fig. 1: grossissement 70. Fig. 2, 3—7: grossissement 800.

---

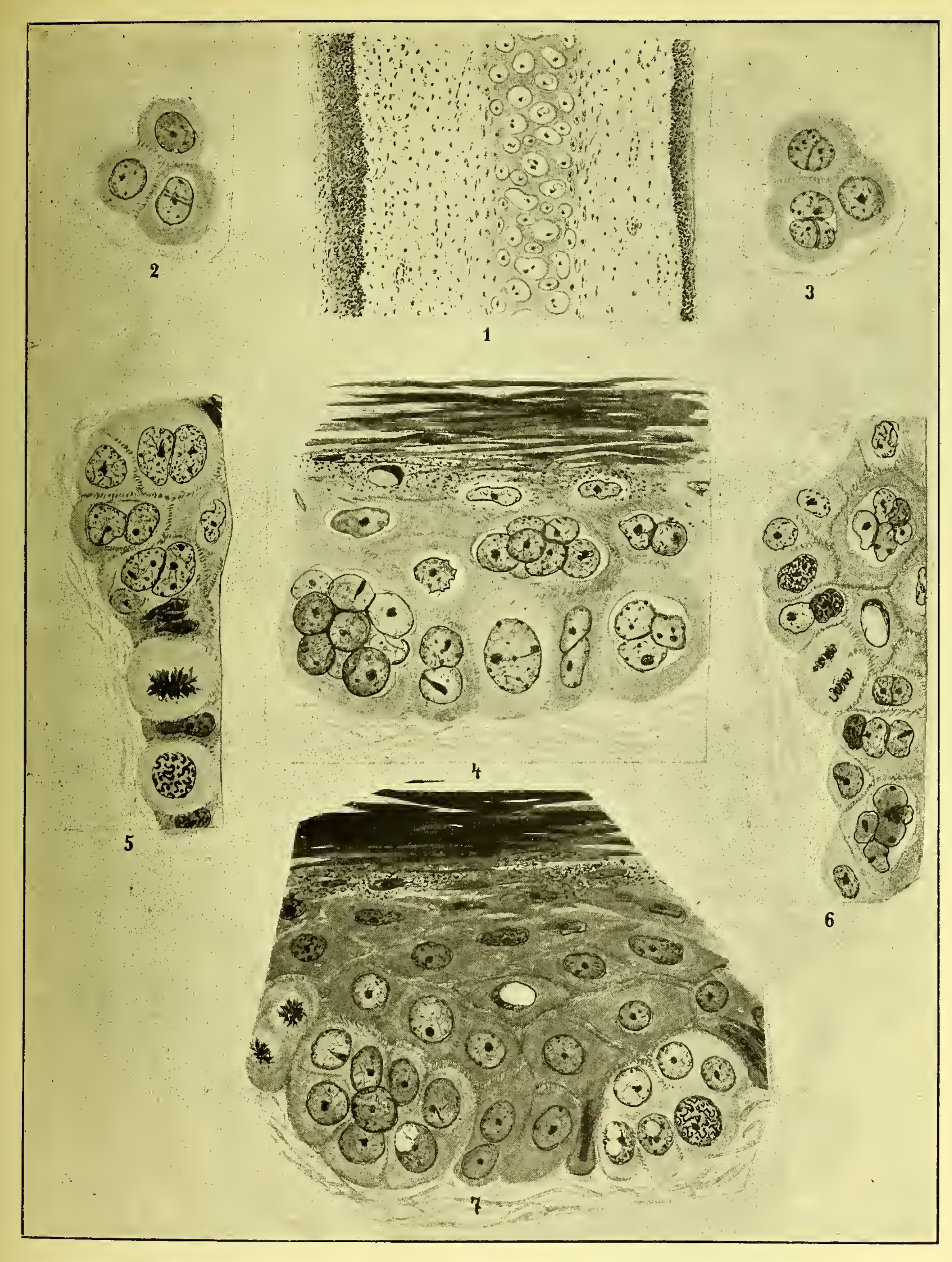
obligeamment que dans l'ulcus rodens la cicatrisation des bords de la plaie et la guérison de l'ulcération, en général, se faisaient remarquablement vite après un refroidissement local; les résultats de ces essais cliniques ont été publiés en janvier 1904, au dernier Congrès de Pirogoff («Du traitement des maladies de la peau au moyen de la réfrigération»).



Extrait des «Archives des Sciences Biologiques». T. XII. № 3.

Imprimé par ordre de l'Institut Impérial de Médecine Expérimentale.
Novembre 1906. W. Podwyssotzky, Rédacteur en chef.

Imprimerie de l'Académie Impériale des Sciences.
Vass. Ostr., 9-ème ligne, № 12.



W. Podwyssotzky del.

